FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° 372

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe JEULIN

Né le 11 octobre 1895 à Nantes (Loire-Inférieure)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCÉMIE AIGUË CHEZ L'ENFANT

Président : M. LABBÉ, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA. . .	Histologie.
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
BUSQUET. . .	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY. . .	Histologie.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentale
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE .	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédi chez l'adulte pour les accidentés du trav les mutilés de guerre et les infirmes adul
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions ém dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propr leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR HIPPOLYTE JEULIN

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS ET MES AMIS

A Monsieur le Professeur Marcel LABBÉ

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jules SEBILLEAU

Professeur d'anatomie pathologique
à l'Ecole de Médecine de Nantes
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré l'idée de cette thèse et nous a aidé de ses précieux conseils dans la rédaction.

A NOS MAITRES

MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE MÉDECINE DE NANTES

et

A NOS MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE NANTES

MM. les Docteurs POISSON, FAVREUL, GUILBAUD, *in memoriam*, Maurice BUREAU, JOUON, OLLIVE, PICARD, Gilbert SOURDILLE, BALLEREAU, GOURDET, GAUDIN, Léon SOURDILLE, BRELET, BENON, Urbain MONNIER, GENDRON, Gustave BUREAU, Mme BOUZIN-MALÈGUE, M. MOUTIER.

A MM. les Docteurs DURBIN, Médecin, et MÉRINE, Chirurgien de l'Hôpital Marin de Pen-Bron.

Dont nous eûmes l'honneur d'être l'élève, l'externe ou l'interne en reconnaissance de leurs précieux enseignements et de leur grande bienveillance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

LEUCÉMIE AIGUË

CHEZ L'ENFANT

INTRODUCTION

Les leucémies forment chez l'adulte dans la plupart des cas un groupe bien limité et dans lequel on isole assez facilement les différents types de la maladie. Il n'en est pas de même chez l'enfant. A cet âge l'activité médullaire se manifeste de la même façon pour les causes les plus diverses ; à côté des leucémies aiguës typiques il existe des types mixtes se rapprochant des leucémies aiguës et des anémies. Gilbert et Weil publièrent en 1899 une des premières observations françaises de leucémie aiguë. La même année Hans Halter et Richon, Guinon et Joly publièrent des observations chez l'enfant suivies quelques années plus tard des cas de Janselme et Weil, Rist et Ribadeau-Dumas. En 1909 Balbonneix, Tixier, le professeur Hutinel étudièrent la leucémie aiguë chez l'enfant. Boudet (Thèse 1910) rapporte quelques cas de leucémie aiguë chez l'enfant et décrit la

grande cellule indifférenciée. En 1920 Broussole, en 1922 Lavedan reprirent dans leurs thèses l'étude de l'hématologie. Mlle Wachi (Thèse 1924) reprit l'étude clinique.

ETIOLOGIE

La question de l'étiologie des leucémies tant aiguës que chroniques est une des plus obscures de la pathologie.

Fréquence. — La maladie est relativement rare chez l'enfant quoique plus fréquente que la leucémie myéloïde et surtout que la leucémie lymphoïde. De nombreux cas ont du passer inaperçus en raison des symptômes parfois frustes, de l'absence d'examen hématologique et aussi de la difficulté pour le clinicien d'établir une limite entre la leucémie aiguë vraie et les syndromes pseudo-leucémiques.

La maladie serait plus fréquente chez les garçons, nous trouvons dans nos observations huit garçons contre huit filles soit un chiffre sensiblement égal. Ces enfants se répartissent ainsi : deux nourrissons, trois enfants au-dessous de quatre ans, cinq enfants de quatre à dix ans, six enfants de onze à dix-huit ans, soit une proportion sensiblement égale à celle de Boudet.

Pathogénie. — Les caractères primordiaux de la maladie, hyperplasie des organes hématopoiétiques, hypergénèse des globules blancs firent assimiler les syndromes leucémiques à des cancers du sang et

des organes hématopoiétiques (Bard). Il existe des intermédiaires entre la leucémie aiguë et les états cancéreux cependant jusqu'à preuve du contraire il semble qu'on doive réserver cette hypothèse. Sans doute le chlorome présente à la fois les caractères de la leucémie aiguë et ceux de la tumeur maligne (métastases) nos observations XIV et XV montrent des tumeurs dont l'une avec métastases nettes (obs. XV). Sabrazès penche pour un état intermédiaire entre l'état inflammatoire et l'état sarcomateux. Généralement les syndromes leucémiques ne donnent ni métatypie cellulaire, ni tumeur destructrice, *in situ*, ni métastases. D'ailleurs les organes hématopoiétiques ont leurs néoplasies malignes qui ne présentent pas les caractères des syndromes leucémiques. Nous ne retiendrons pas non plus le traumatisme cause adjuvante, Marsh, 1914, avulsion dentaire ou incision d'abcès ganglionnaire, Jeanselme, 1914, coup de pied dans l'abdomen, Everet Brown, 1914, injection de sérum antitétanique.

Signalons en passant que Lacassagne P.-E. Weil, Merklen, Wolf Neel ont en 1924 publié des cas de leucémies de toutes formes à la suite de l'emploi prolongé de corps radio-actifs. Leur hématologie serait la même que celle des leucémies correspondantes ; seules les lésions génitales qui les accompagnent permettraient le diagnostic.

Pour la majorité des observateurs la leucémie aiguë est la conséquence directe ou lointaine d'une infection. On aurait relevé dans les antécédents la

syphilis héréditaire (Hirchfeld, 1907), la tuberculose (Nanta, P.-E Weil, Coste) un abcès rétropharyngien (Babonneix et Tixier) une suppuration ombilicale (Lancre, 1918) une grippe (Reh, 1921), la diphtérie (Hersheimer, 1912), le paludisme (Fernet, Sabrazès, W. Fitch, Cheney). Parmi les fièvres éruptives nous relevons : la rougeole (Muller, 1895), la scarlatine et la varicelle (Sternberg). Dans nos observations il y a deux coqueluches (obs. VIII et XIX), scarlatine et rougeole (obs. XII), néphrite aiguë, diphtérie et rougeole (obs. XV). Nous relevons un frère et un père morts tuberculeux (obs. XI), une cutiréaction à la tuberculine négative (obs VI), une analyse de crachats sans bacilles de Koch avec wassermann négatif (obs. XVI). Sur trois cas récents publiés par Mlle Wachi, les wassermann furent toujours négatifs et deux fois il en fut ainsi des cutiréactions. Toute conclusion à ce sujet semble prématurée.

Il reste une troisième hypothèse : celle d'une infection spécifique. Dans certaines circonstances, la leucémie aiguë sembla épidémique et saisonnière. Obrastoff (obs. XXVI de la Thèse Boudet) publie le cas d'un infirmier qui contracta une leucémie aiguë après avoir soigné un malade atteint de la même maladie. Jusqu'ici l'agent infectieux reste indéterminé : toutes les recherches sur les mammifères domestiques atteints de leucémie aiguë ont été négatives. Ellermann, Bang, Hirschfeld et Jacoby, Boudet ont découvert un virus filtrant de la leucémie aiguë des poules transmis aux animaux de même espèce

par injection intraveineuse d'une émulsion de produits pathologiques. L'incubation serait de deux mois, les résultats ne seraient positifs que dans 27 % des cas mais on aurait pu obtenir des passages en série. Il n'est pas permis de conclure à l'identité des deux affections, car la leucémie des poules ressemble au sarcome infectieux des gallinacés (Peyton-Rous), plutôt qu'à la leucémie aiguë humaine. Sternberg a incriminé le streptocoque. Inaba et Ohashi (obs. XV), auraient trouvé, dans le plasma, des corpuscules non flagellés pourvus de deux noyaux (culture et inoculation négatives).

Quoiqu'il en soit, l'évolution rapide à la façon d'une infection aiguë et le cas unique mais incontestable d'Obrastoff nous font penser à une infection spécifique dont l'agent reste à découvrir.

SYMPTOMES

Début. — Rien n'est plus variable. Généralement les signes généraux attirent l'attention. Pour les classiques il y a le plus souvent anémie grave : pâleur, perte de forces, anorexie, amaigrissement rapide, fièvre (jusqu'à 39° et 40°) ; les modifications des organes hématopoiétiques et du sang, les hémorragies, les symptômes buccopharyngés viendraient ensuite (obs. V, VII, IX, X, XII, XIV, XVI). Nous trouvons comme symptômes initiaux les hémorragies (obs. I) les ganglions (obs. IV) un gonflement parotidien (obs. VIII) des douleurs spléniques et inguinales suivies d'épistaxis quelques jours après (obs. XI) des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée ou constipation (obs. II, VI, IX, XIII) presque toujours accompagnées de convulsions.

Les autres symptômes sont rarement au complet chez l'enfant. A part l'anémie, l'asthénie et l'anorexie constantes il manque toujours quelque chose au tableau clinique que ce soient les ganglions, l'hypertrophie du foie, ou de la rate, les hémorragies, les lésions bucco-pharyngées (ces dernières fréquentes). On peut observer des symptômes surajoutés : œdème ou ascite, douleurs des membres, pseudo-rhuma-

tismes ou pseudo-arthrites, compression des voies respiratoires et albuminuries.

Le sang est caractéristique : fluide, pâle, avec forte leucocytose, modification des propriétés physiques, fréquence des hémorragies. Les hématies sont diminuées d'une façon constante, les polynucléaires rares, les grandes cellules indifférenciées prédominent sur les autres globules blancs.

Appareil digestif et annexes.

Appareil buccopharyngé. — Les lésions de l'appareil buccopharyngé sont fréquentes et des plus variées.

Pour Nobécourt (*Précis de médecine des enfants*) la stomatite est fréquente et les amygdales sont le plus souvent indemnes. Mlle Wachi admet l'existence de l'une ou l'autre des deux affections en proportions sensiblement égales (22 % et 26 %) et souvent coexistences des deux.

Nous trouvons les amygdales normales dans nos observations I, II, IV, VI, VII, VIII, IX, XV, soit 50 % des cas ; elles sont simplement hypertrophiées dans les cas III, V, X, XII, XVI.

Elles peuvent constituer le seul signe de début de la maladie : rouges, presqu'indolores faisant penser à une simple angine (Strauch, 1913, obs. V et XII). Quelquefois s'ajoutent des ulcérations saignant avec abondance (obs. III et X) ou recouvertes d'une fausse membrane diphtéroïde grisâtre et fétide (obs. IV,

XI et les trois observations de Mlle Wachi). La concomittance d'une adénopathie sous angulo-maxillaire a pu faire penser à une diphtérie maligne (Jeanselme et Weil, 1904) ou à une angine de Vincent. Notons l'existence du purpura amygdalien (obs. X).

Les lésions pharyngées peuvent gagner le voile du palais et le larynx entraînant des troubles de la voix (Jeanselme et Weil) de la dysphagie, des troubles respiratoires (Klein cornage et mort par suffocation). Elles sont en général peu douloureuses.

La stomatite plus fréquente (26 % contre 22 %) débute parfois par une ulcération dentaire (Klein, 1914) ou une lésion de la muqueuse (Acuna, 1906), Stirnimann, 1907). Elle est constituée le plus souvent par une tuméfaction siégeant sur le bord de la muqueuse qui s'ulcère, les gencives se décollent au niveau du collet de la dent. Il y a souvent des hémorragies allant de la gingivorragie à l'ecchymose gingivale et palatine (obs. X) il peut y avoir du sphacèle de la muqueuse avec déchaussement des dents (Acuna, 1906) des fausses membranes grisâtres et fétides. La langue et les lèvres peuvent se fendiller saigner et se recouvrir de fuliginosités.

Les lésions de l'appareil buccopharyngé se montrent le plus souvent tardivement mais peuvent être un signe de début (Vezprémi, 1906 ; Stirnimann, 1907 ; Fabian, Naegeli et Schotiloff, 1907; Strauch, 1913).

Appareil digestif proprement dit. — L'anorexie est presque constante et apparaît au début de l'affec-

tion accompagnée de nausées et de vomissements (obs. II, IV, VI, XI, 2e observation de Mlle Wachi). Nous n'avons pas trouvé d'hémoptysie chez l'enfant (Le vomissement de sang de notre observation X était dû à une hémorragie des voies supérieures).

La diarrhée (obs. II, IV, VI, XIII) parfois sanglante (obs. IV, X et 3e observation de Mlle Wachi) est plus fréquente que la constipation (obs. III, IX).

Rate. — D'après Nobécourt la rate normale ou peu augmentée n'est jamais énorme. Mlle Wachi en fait un symptôme constant (elle manquerait dans 13 % des cas) et contrairement aux opinions de Boudet chez l'adulte et de Nobécourt chez l'enfant admet qu'elle pourrait par son volume refouler et comprimer le poumon (dyspnée). Ce serait un symptôme qui apparaîtrait un certain temps après le début de la maladie.

Nous trouvons que la rate remplit les deux tiers de l'abdomen dans l'observation II, la moitié gauche dans l'observation III, qu'elle envahit la fosse illiaque droite dans l'observation XVI, qu'elle descend à un travers de doigt de l'ombilic dans les observations IV et XI qu'elle est hypertrophiée dans cinq cas (obs. I, V, VIII, IX, XIII). Elle semble normale dans six cas (obs. VI, VII, X, XII, XIV, XV). Généralement elle est peu ou point douloureuse (sauf obs, XI et les observations II et III de Mlle Wachi).

Sa consistance varie, généralement lisse et irrégulière. Elle peut être arrondie (obs. II) ou présenter des nodosités (obs. IV). Si la rate peut regresser

spontanément ou sous l'influence des rayons cette régression n'est jamais totale ni permanente et quelques auteurs voient dans les variations de cet organe le présage d'une issue fatale.

Foie. — Pour Nobécourt et Mlle Wachi le foie resterait presque toujours normal. Dans un tiers des cas l'hypertrophie du foie coexisterait avec celle de la rate et ne rétrocéderait jamais.

Nous trouvons dans neuf cas sur seize la présence d'un gros foie (obs. II, III, IV, VIII, IX, XI, XIV, XV, XVI) ce qui avec deux observations de Mlle Wachi donne le chiffre des deux tiers des cas. Il est de consistance normale, lisse, peu douloureux et Gordon Ward l'a trouvé pâle, graisseux, avec de nombreuses surfaces claires.

Appareil circulatoire. — A l'examen le cœur est normal on ne trouve que des souffles anorganiques dans quelques cas (Stirnimann, Haushalter et Richonols, XI et XIII) cependant Zieger et Jachmann en 1917 auraient ponctionné une péricardite hémorragique chez un petit leucémique. Le pouls est toujours rapide.

Hémorragies. — L'enfant atteint de leucémie aiguë saigne fréquemment. Il peut saigner au niveau de tous les organes ce qui contribue à son anémie et parfois termine la maladie (Strauch, 1913; Marsh, 1914, obs. V et X).

Les hémorragies se manifestent surtout au niveau des téguments sous forme de purpura (53 % des cas de Mlle Wachi) sont spontanément (obs. II, IX, XI,

XIII, XIV) soit à la suite d'un léger traumatisme (obs. I, piqûre de sérum, obs. V). Il y a tantôt des pétéchies, tantôt des ecchymoses siégeant le plus souvent au niveau des membres inférieurs et du tronc. Thomas Mac Crac a signalé un véritable rash purpurique.

L'épistaxis rencontré par Boudet dans 50 % des cas ne se retrouve chez l'enfant que dans 33 % des cas (obs. VII, VIII, XIII, XIV, XVI) allant depuis le simple suintement sanguin (obs. XIV) jusqu'à l'hémorragie abondante et fréquente nécessitant un tamponnement nasal. L'épistaxis est rarement un signe de début (Delfosse, 1911).

Les hémorragies buccales sont moins fréquentes pour les classiques cependant nous en trouvons 33 %, ce sont : le purpura amygdalien avec ecchymoses gingivales et palatines (obs. X), le simple suintement sanguin des gencives et des lèvres, la stomatorragie abondante soit spontanée, soit due à une intervention sur les dents ou les amygdales (Fabian, Naegeli et Schatiloff, 1907). Ces hémorragies ont fait décrire une forme scorbutique de la maladie.

L'hématémèse, le melaena, la rectorragie peuvent être mortels (Strauch, Marsh, 1914, obs. V et XI). Notons que souvent le melaena coïncide avec les lésions buccopharyngées et peut être attribué à la déglutition du sang.

On n'a pas jusqu'ici rencontré chez l'enfant l'hémoptysie signalée par Boudet chez l'adulte dans quelques cas. Les autopsies ont montré mais rare-

ment des épanchements hémorragiques de la plèvre ou du péricarde.

L'hématurie est très rare (Mosler, 1888, Kohn, 1911, Kranzb et Reh, 1911, Panton et Tidy, 1913, Penty, 1920, obs. XV).

Nous parlerons aux chapitres suivants de l'appareil génital et des complications, des hémorragies génitales, des hémorragies internes et de celles des organes des sens.

Notons que les hémorragies manquent totalement dans un tiers des cas et qu'avec l'anémie elles conduisent à pratiquer l'

Etude du sang.

Le sang rose pâle, très fluide s'écoule facilement au niveau de la moindre érosion ; le temps de saignement est prolongé (de 12 à 15 minutes au lieu de 3). Le temps de coagulation serait normal (3 à 15 minutes), mais nous trouvons dans un cas 75 minutes (obs. XVI). Lavedan a signalé l'irrétractilité du caillot qu'il attribue à la diminution des hématoblastes.

Hématies. — Le fait constant de la maladie est l'anémie et sauf les cas d'Isaac et Cobliner (5.300.000) et de Wilder Tileston (6.860.000) le nombre d'hématies est toujours inférieur à la normale. Dans 25 % des cas nous trouvons un chiffre supérieur à 3 millions (obs. III, 4.217.000 — 3.472.000, obs. IV, 3.200.000, 3.968.000 — 3.906.000, ob. V, 3.000.000

obs. XIII, 4.130.000) dans 45 % des cas le chiffre varie entre 1 et 3 millions (obs. I, 2.110.000, obs. II, 2.624.000 — 1.440.000, obs. X, 1.600.000, obs. XI, 1.160.000, obs. XII, 1.440.000 — 1.050.000, obs. XIV, 1.950.000, obs. XV, 1.976.000) et dans 12 % des cas le chiffre n'atteint pas 1 million (obs. IX, 660.000, obs. XII, 540.000).

L'hémoglobine recherchée par la méthode de Talqvist atteint 7 % pour Boudet, Lavedan, Broussole. Mlle Wachi. Nous la trouvons le plus souvent au-dessous de la normale (60 % des cas) depuis 0,38 et 0,26, (obs. XI et XII) jusqu'à 0,20 (obs. I et même 0,10 obs. XI).

Pour Boudet, il n'existerait d'hématies nuclées que dans 2 % des cas nous les retrouvons dans près de la moitié de nos observations. Fabian, Naegeli et Schotiloff, Mennecher Benjamin, Sluka, Goodal, signalent un nombre prodigieux de normoblastes et nous trouvons 172 hématies nuclées et 49 noyaux libres pour 100 lymphocytes dans l'observation XI chiffre énorme car la moyenne oscille entre 1 % et 4 %.

La coloration n'est pas toujours uniforme et nombreux sont les cas où on signale la polychromatophilie. Notons enfin l'existence fréquente d'hématies granuleuses et d'hématies de formes variables.

Globules blancs. — Les globules blancs se multiplient pendant que les hématies se raréfient. Dans le quart des cas le chiffre est au-dessous de 30.000 globules blancs par millimètre cube il dépasse

100.000 leucocytes par millimètre cubes dans 25 % des cas et Weeder en 1912 publia un cas avec un chiffre de 1.330.000 leucocytes. Nous trouvons cependant des exemples de leucopenie dans l'observation XII (4.700 leucocytes) ainsi que dans les cas de Mery, Weil, Hallé (5.000), Jeanselme et Weil (4.700), Panton et Tidy, 1913 (2.000), ce sont croyons-nous les seuls cas connus.

Formule leucocytaire. — La variété des éléments et l'apparition de nombreuses cellules anormales frappent l'observateur à l'examen d'une lame de sang d'un malade atteint de leucémie aiguë.

Polynucléaires. — Leur nombre est en général insuffisant, et pour Boudet le nombre des polynucléaires neutrophiles ne dépassent pas 10 %. Cependant nous trouvons 79 % dans l'observation III, 59 % chez Fabian et Naegeli, 46 % dans l'observation IV et 44 % chez Inaba.

Les éosénophiles et les matzellen en général peu nombreux ne sont pas signalés chez tous les malades et chez un même malade peuvent disparaître d'un examen à l'autre (dans l'observation III, ils passent de 30 % à 3 %).

Myélocytes. — Formes anormales d'une réaction médullaire ils existent toujours dans une proportion ne dépassant pas 3 % pour Boudet. Nous retrouvons leur présence dans près des deux tiers des cas mais souvent dans une proportion plus élevée (6,5 %, obs. III, 6,70 %, obs. XII, 14,5 %, obs. IV). Excep-

tionnellement Acuna et Goodal ont trouvé 5 % et 47 %.

Mononuclaires. — On doit entendre par mononucléaires des cellules à protoplasme granuleux de volume variable. Dans les examens anciens les auteurs confondaient les grands mononucléaires et les cellules indifférenciées.

Les vrais mononucléaires sont en nombre variable (8 %, obs. V, et Mlle Wachi, 10 %, obs. V et XII, 15 %, obs. XVI, 24 %, obs. XI, 39 %, 49 % et 56 % chez les trois malades de Mlle Wachi).

Lymphocytes. — Dans nombre d'observations on confond sous le nom de grand lymphocyte la cellule indifférenciée avec le lymphocyte vrai plus petit. Celui-ci ne fait presque jamais défaut dans le sang des leucémiques et son chiffre (sauf 69 %, obs. II) varie entre 1 et 3 % par conséquent est très abaissé.

Formes de transition. — A côté des variétés bien définies existent des cellules de coloration et de morphologie intermédiaires (obs. III, IV).

Cellules indifférenciées. — La leucémie aiguë est caractérisée par une grande cellule (10 à 15 microns de diamètre) à protoplasma non granuleux et basophile présentant des nucléoles,

C'est la cellule de Rieder et le grand lymphocyte d'Erlich des Allemands, le lymphoblaste et le myéloblaste de Naegeli, le myélocyte orthobasophile de Dominici, la cellule embryonnaire de Boudet, la cellule indifférenciée de Lavedan, Broussole, Mlle Wa-

chi; cellule qui a le pouvoir de donner naissance à tous les éléments du sang normal.

Cette cellule est extrêmement abondante et dépasse le plus souvent 40 % (99 %, Murray, Blass, 98 % et 77 %, Mlle Wachi, 93 %, obs. I et XIV, 91 %, obs. IX et XII, 83,6 %, obs. X, 77 %, obs. V, 75 % et 72 %, obs. XVI). Son apparition peut être rapide elle manque dans une observation de Panton et Tidy pour apparaître deux mois, plus tard (85,5 %).

Ganglions. — Pour Nobécourt l'adénopathie est inconstante toujours minime et demande à être recherchée; dans un cas il aurait observé l'adénopathie médiastinale avec toux coqueluchoïde. Par contre Mlle Wachi affirme la constance de l'adénopathie (qui ne manquerait que dans 13 % des cas) et sa précocité à ce point que 12 % des enfants seraient amenés aux consultations pour ce seul symptôme.

De nos observations il résulte que l'adénopathie manque dans un tiers des cas qu'elle est précoce dans 4 cas (IV, X, XI, XVI) et qu'elle n'est jamais terminale.

Dans la plupart des cas l'adénopathie débute dans les régions angulo-maxillaire et cervicale (obs. IV, V, X, XI, XII, XIV, XV, XVI). Elle se montre ensuite dans les autres régions ganglionnaires : aines, aisselle creux poplité, rarement ganglion épitrochléen (obs. I). Mlle Wachi cite un cas où il y eut des ganglions du pancréas et du hile du foie, Nobécourt un autre cas avec adénopathie trachéobronchique constatée à l'autopsie dyspnée, respiration soufflante et nous

relevons dans les observations XIV et XV des ganglions médiastinaux et même dans la dernière des ganglions mésentériques. La clinique et la radiographie s'accordent à montrer que les ganglions du thorax et de l'abdomen sont peu touchés. On peut trouver l'adénopathie unilatérale (obs. I) ou comme au début de l'observation II un ganglion unique.

Nous avons trouvé l'adenopathie volumineuse dans un quart des cas (II, IV, X et XVI). Les ganglions roulent sous le doigt ne s'accompagnent ni d'adénite, ni de périadénite, sont durs, rarement douloureux (obs. XI) ni hémorragiques (obs. XIV). Sans jamais suppurer ils persistent jusqu'à l'issue fatale restant stationnaires ou augmentant de volume.

Appareil respiratoire. — Le plus souvent il y a toux (obs. VI et XV) ou dyspnée sans lésions pulmonaires (obs. XI et XII). Nous avons relevé un épanchement séro-fibrineux précédant la mort (obs. XI) l'œdème aigu du poumon (obs. XIV et Stirnimann, 1907) une pneumonie (obs. II). Pour la plupart des auteurs la dyspnée est due à une cause mécanique : compression par la rate hypertrophiée (Mlle Vachi) hématose insuffisante (la même) amygdales hypertrophiées provoquant la suffocation (Klein) ganglions du hile (Babonneix et Tixier, 1909, Jsaac et Çobliner, 1910) voire un épanchement hémorragique (Schütze et Weszpremi, 1906).

Appareil urinaire. — Les urines diminuent de volume, deviennent foncées et contiennent beaucoup

d'acide urique. L'urée diminue, l'albuminurie est plus rare que chez l'adulte (2 cas XII et XV), l'hématurie est exceptionnelle (obs. XV).

Appareil génital. — En général il n'y a rien. Gunaverdene (1920) aurait constaté chez un malade l'hypertrophie et le changement de consistance du testicule ; Guttmann le priapisme.

Nous relevons une ulcération de la vulve chez Acuna (1906) et des métrorragies prises pour un début de règles dans la première observation de Mlle Wachi et notre observation XVI.

Symptômes généraux. — L'état général est atteint d'une manière précoce et dans 50 % des cas nous voyons que la pâleur l'amaigrissement la perte des forces inquiètent les familles avant constatation de tout autre symptôme.

La pâleur des leucémiques est d'une teinte jaune cireuse, les muqueuses sont décolorées. On a en même temps signalé des œdèmes : (bouffissure de la face avec œdème des paupières rappelant la néphrite aiguë (obs. IV, IX et Mlle Wachi; œdème généralisé (Goldschmidt, Acuna, Mlle Wachi, obs. III). L'albuminurie est rare et il semble qu'on soit plutôt en présence d'un œdème cachectique. Notons l'ascite légère et sa rareté (obs. IV). Les malades changent de caractère : ils deviennent tristes, apathiques, tout effort leur est pénible ; ils s'intéressent peu à ce qui se passe autour d'eux. Plus tard malgré leur lucidité parfaite ils sont à demi somnolents, les questions qu'on leur pose les obsèdent et

ils répondent avec lenteur. On a signalé quelques cas de délire passager (2e observation de W. Fitch Chaney) ou des pertes de connaissance le plus souvent aux approches de la mort.

Température. — Dans nos observations et dans la littérature antérieure nous trouvons dans la moitié des cas la présence de la fièvre qui dépasse rarement 39 degrés. La courbe irrégulière rappelle celle de la fièvre typhoïde. Elle apparaît rarement au début (obs. VI, XV), le plus souvent à la période d'état et à la fin. Les auteurs y voient plutôt le symptôme de la fin de la maladie.

Complications.

Système nerveux. — Il est d'usage de citer l'hémorragie cérébrale avec hémiplégie droite et incontinence d'urine (Gutmann, 1891, Everet Brown, 1914) épilepsie Bravais-Jacksonnienne (Fabian et Naegeli, 1907) signes d'irritation méningée (Murray Brass). Nous n'avons dans aucun cas retrouvé cette complication chez l'enfant.

Bayley (1906) signale une paralysie faciale chez un petit leucémique.

Les convulsions sont assez fréquentes chez le nourrisson (obs. III et VI, Zuccola, Cobliner, Thomas Mac Crac).

Pour Boudet l'hémorragie rétinienne est un symptôme propre à la leucémie aiguë. Nous retrouvons les cas de Murray Brass, des Reh, celui de Reid accompagné de ptosis et notre observation XII où il y eut myosis d'un côté, mydriase de l'autre.

Reid, Kranzle, Reh, Mlle Wachi ont signalé de la surdité chez leurs malades et nous trouvons une otorragie (obs. XIV).

Téguments. — Les auteurs rapportent dans l'étude de la leucémie aiguë l'existence de différentes manifestations cutanées. Nous avons rencontré des nodules sous-cutanées mobiles du cuir chevelu Gunaverdene et obs. XIV) ; une petite tumeur temporale cartilagineuse (obs. XV), des nodules abdominaux gros comme un grain de millet (Reid), une erruption rappelant la varicelle (obs. VIII).

Glandes salivaires. — Nous trouvons dans l'observation VIII), un gonflement aigu des parotides qui fit porter le diagnostic d'oreillons et Mlle Wachi a vu survenir pendant quelques jours un gonflement dur, indolore non inflammatoire des glandes parotides. Reid montra une hypertrophie très marquée des glandes sous-maxillaires, et Wilder Tileston chez un enfant de deux ans a trouvé les glandes parotides du volume d'un œuf de poule, ni adhérentes, ni douloureuses,la peau intacte à leur niveau En avant des glandes parotides une masse dure de la grosseur d'une noisette (glandes parotides accessoires).Les glandes lacrymales et sublinguales sont intactes cependant l'on pense à une maladie de Mickulicz.

EVOLUTION ET FORMES

Le début est le plus souvent difficile à préciser il est insidieux. Dans la majorité des cas il y a modifications de l'état général : pâleur, amaigrissement, asthénie, anorexie. Dans d'autres cas le début est brusque chez un enfant en pleine santé.

Pour Boudet l'angine est le symptôme initial le plus fréquent. Chez l'enfant en réunissant la stomatite à l'angine on ne trouve ce fait que dans 20 % des cas contre 20 % pour les hémorragies et 21 % pour les adénopathies.

Plus rarement le début se manifeste par une augmentation de l'abdomen (obs. III, V et Fitch Chaney, Mennecher, Zuccola), des douleurs au niveau des os longs (Muller, 1895 ; Reh, 1921 ; Roux et Launois, 1890). On a signalé des douleurs au niveau de la rate (obs. XI et Mattirolo, 1905), des douleurs de la région précordiale (Eichhorst, 1892), des douleurs dorsales (Panton et Tidy). La maladie peut enfin débuter par des œdèmes (Th. Mac Crac), une ulcération (Acuna), une néphrite (obs XV ; et Seelig, 1895), des paralysies (Bayley).

Durée et pronostic. — Le pronostic est toujours fatal. La leucémie aiguë évolue assez rapidement vers

la mort, l'évolution fut de moins de un mois dans un tiers des cas, de un à quatre mois dans presque la moitié des cas, de six mois dans deux observations enfin de presqu'un an dans un cas (obs. XV). Beltz, Murray Brass ont vu une évolution foudroyante (quatre et cinq jours).

L'enfant s'éteint lentement (cachexie et anémie extrême) mais on a observé des terminaisons brutales (Collapsus, Mlle Wachi ; hématémèse, Strauch ; hémorragie intestinale, obs. V ; épistaxis, Delfosse, 1911 ; hémorragie pharyngée, obs. X ; œdème aigu du poumon, obs. XIV ; suffocation d'origine mécanique, Mlle Wachi ; pneumonie, obs. II).

On a rapporté une mort subite (Schütze) et quelques morts par hémorragie cérébrale avec coma (Reh, Guttman, Hirschfeld, Fitch-Chaney).

Formes. — Gilbert et Weil avaient isolé suivant les cas :

Une forme angineuse ;
— hémorragique ;
— anémique ;
— pseudo-scorbutique ;
— typique.

Boudet montra que cette classification était artificielle la maladie se complétant au cours de l'évolution.

Pour Boudet, Broussole, Lavedan la différentiation en formes lymphoïdes, myéloïdes ou indifférenciées repose sur une interprétation erronée des éléments du sang.

DIAGNOSTIC

Aubertin a écrit « Le diagnostic de la leucémie aiguë est à la fois très facile est très difficile. Très facile parce qu'il *suffit d'y penser*..... très difficile parce que justement il faut y penser et l'expérience montre tous les jours qu'on n'y pense pas ou qu'on n'y pense pas à temps ».

De plus suivant la prédominance d'un ou plusieurs symptômes la maladie apparaît sous un aspect différent et la lecture des observations montre un nombre et une variété surprenantes d'erreurs de diagnostic rectifiées par l'examen histologique des pièces faute d'examen du sang.

Nous étudierons d'abord les affections fébriles avec hémorragies multiples, puis les affections fébriles mono-hémorragiques, enfin les affections fébriles sans hémorragies. Nous verrons ensuite les affections bucco-pharyngées et celles qui s'accompagnent de splénomégalie ou d'hypertrophie ganglionnaire.

Affections fébriles avec hémorragies multiples.

Purpura infectieux. — Il ressemble le plus à la forme rapide de la leucémie. En effet le purpura, la gingivorragie, l'épistaxis, les hémorragies gastriques intestinales, rétiniennes, cérébrale, la fièvre, la prostration, l'atteinte rapide de l'état général sont communs aux deux maladies. Dans la leucémie aiguë la pâleur et l'anémie sont plus marquées, l'angine est plus fréquente, le temps de saignement et la diminution des globules rouges sont plus considérables, la leucocytose est à type de cellules indifférenciées au lieu d'être une polynucléose, l'hémoculture reste négative. Le diagnostic peut-être fait en quelques minutes par l'examen du sang.

Les autres formes de purpura prêtent moins à confusion : Schütze avait posé les diagnostics de purpura rhumatoïde (douleurs articulaires) et de maladie de Werlhoff (purpura vésicules sanguinolentes).

Septicémies hémorragiques. — Cette dernière affection due au *meningocoque*, au streptocoque, au bacille d'Eberth, au pneumocoque, à la variole, la scarlatine, la granulie, a pu être confondue avec la leucémie aiguë. Sicard trouva chez un malade atteint de leucémie aiguë typique des spirochètes dans l'urine, le rein, le foie et un séro-diagnostic positif. Cependant là aussi il y a polynucléose et

sauf dans la scarlatine, la variole, la granulie, l'hémoculture garde toute sa valeur diagnostique.

Maladie de Barlow. — Le syndrome hémorragique prédomine aux gencives, peut s'accompagner de fièvre et de troubles de l'état général. En l'absence d'hypertrophie splénique et ganglionnaire on a pu poser le diagnostic de maladie de Barlow. Mais dans cette dernière il faut tenir compte de la notion d'alimentation et les modifications cytologiques du sang sont insignifiantes.

Hémophilie. — Le diagnostic peut se poser en cas d'hémorragie profuse à la suite d'amydalectomie. Chez les hémophiles la formule cytologique du sang est normale, la coagulation *in vitro* est très retardée avec sédimentation des hématies.

Anémie pernicieuse. — Cette dernière peut s'accompagner temporairement d'hémorragies multiples mais la formule leucocytaire reste celle de l'anémie pernicieuse commune, le temps de saignement est augmenté, la coagulation est retardée, le caillot est irrétractile et l'anémie indépendante du purpura peut rétrocéder au traitement sérique.

Anémie aplastique. — L'évolution est aiguë, les hémorragies sont plus fréquentes que dans l'anémie pernicieuse il y a mononucléose (lymphocytes non-basophiles) aussi il est des cas où la confusion est permise.

La forme leucopénique de la leucémie pour peu que manquent l'adénopathie et la splénomégalie sera de diagnostic très difficile malgré la présence

de cellules indifférenciées si les mononucléaires sont basophiles. Généralement la fièvre est plus élevée, les hémorragies sont plus abondantes, l'évolution est plus rapide dans la leucémie aiguë.

Affections fébriles mono-hémorragiques.

Toutes les erreurs de diagnostic ont pu être commises, on a pris une hémorragie intestinale pour des hémorroïdes une hématurie avec œdèmes et céphalée pour une néphrite aiguë, des hémorragies cérébrales pour des hémiplégies ou de l'épilepsie Bravais-Jacksonnienne.

Affections septicémiques sans hémorragie.

Lorsque la leucémie aiguë ne s'accompagne pas d'hémorragies si le foie et la rate ne sont pas très hypertrophiés, il restera à éliminer :

1° *La fièvre typhoïde.* — La leucémie aiguë peut débuter par un épistaxis, de la céphalée, de la fièvre, de la prostration mais la température est plus irrégulière, le tuphos est moins prononcé, il n'y a pas de taches rosées, le séro diagnostic et l'hémoculture sont négatifs et il y a plus souvent hyperleucocytose que leucopénie ;

2° *La granulie.* — Dans notre observation VIII la maladie fut étiquetée granulie et le diagnostic ne fut fait qu'à l'autopsie. La granulie peut s'accompa-

gner d'une déglobulisation considérable mais la formule leucocytaire est à type de polynucléose ;

3° *L'endocardite infectieuse.* — L'endocardite maligne à évolution lente peut prêter à confusion. La plupart du temps il y a peu de symptômes cardiaques, la splénomégalie est modérée, la fièvre est irrégulière, et peu élevée le chiffre leucocytaire est parfois aussi élevé que dans les leucémies mais malgré la présence fréquente de myélocytes et de normoblastes il y a une forte polynucléose.

4° *Les septicémies avec mononucléose.* — C'est probablement le point le plus délicat du diagnostic. Certaines maladies infectieuses peuvent s'accompagner de leucopénie avec diminution considérable des polynucléaires, et passage dans le sang de grands mononucléaires atypiques et de lymphocytes. Dans quelques cas seule la guérison du malade et le retour à une formule sanguine voisine de la normale à permis le diagnostic.

Affections bucco-pharyngées.

La prédominance des signes bucco-pharyngés a été dans bien des cas une cause d'erreur de diagnostic. On a pu confondre la leucémie aiguë avec :

a) *La diphtérie maligne.* — C'est l'erreur la plus fréquente. La pâleur, la gravité de l'état général, les ganglions cervicaux l'haleine fétide sont signes communs aux deux maladies. Les phénomènes hémorragiques et gangreneux (Rivet et Levesque)

peuvent exister dans la diphtérie. Schutze Weszpremi, Jeanselme et Weil, Mery et Weill Halle pensèrent d'abord à des diphtéries et firent le traitement sérothérapique.

b) *L'angine de Vincent.* — Après la diphtérie c'est l'angine fuso-spirillaire ulcéreuse qui prête le plus à confusion. L'association fuso-spirillaire est fréquente dans les angines ulcéreuses et si on ne pense pas de suite à l'examen de sang on peut avoir la surprise de voir le développement de la rate et l'adénopathie en dehors de la région cervicale.

Dans toute angine maligne il y a donc lieu de faire un examen de sang en même temps que l'examen bactériologique. La négativité de ce dernier sera d'un secours précieux.

c) *Les autres angines.* — On a pu confondre la leucémie aiguë avec la syphilis bucco-pharyngée (Weszpremi) l'hypertrophie simple des amygdales (Fabian, Naegeli et même inciser un prétendu phlegmon amygdalien, Ponfick).

d) *Les stomatites ulcéro-membraneuses et le Noma.* — Dans ces cas on avait négligé l'examen des symptômes généraux qui aurait pu conduire à l'examen de sang.

Affections splénique et ganglionnaire.

Dans la *syphilis de la rate* avec syndrome pseudo leucémique il n'y a pas d'hyperleucocytose ; la leucocytose est légère, la rate est énorme et doulou-

reuse dans le *paludisme* rare chez les enfants de nos pays. Le *Kala-azar* indien et méditerranéen s'accompagne de fièvre irrégulière, d'amaigrissement, de splénomégalie intense chez l'enfant mais il y a leucopénie, hypopolynucléose intense et présence de Leishmania à l'intérieur des leucocytes. *La splénomégalie primitive de Debove et Brühl* si elle s'accompagne d'asthénie, de troubles gastriques et d'hémorragies parfois a une formule sanguine normale. Il n'y a pas d'hyper leucocytose à aucune des périodes de la *maladie de Banti.*

L'adénopathie de la leucémie aiguë peut être confondue avec :

L'adénite tuberculeuse, la pâleur, le mauvais état général, la fièvre sont communs aux deux maladies mais l'adénite tuberculeuse a tendance à suppurer et à se fistuliser. On pourra s'aider de l'examen clinique et radiologique des poumons, de l'analyse bactériologique des crachats, de la cutiréaction.

L'adénite syphilitique, sera éliminée par une réaction de Bordet-Wassermann négative.

La lymphosarcomatose, les ganglions d'un seul groupe atteignent un volume considérable et la leucocytose est faible.

La lymphogranulomatose, l'éosinophilie et la multiplication des polynucléaires neutrophiles feront le diagnostic.

Le diagnostic de leucémie étant posé il reste à éliminer les autres formes de leucémie.

Leucémie lymphoïde. — Elle est plus rare chez

l'enfant que la leucémie aiguë. Sous sa forme chronique l'absence de fièvre, d'hémorragies, de cellules embryonnaires, de normoblastes ne saurait prêter à confusion. Cependant il y a lieu d'éliminer la *leucémie lymphoïde avec poussée fébrile et hémorragique* si l'on ne connaissait pas l'état antérieur du malade : généralement l'absence de cellules anormales fera le diagnostic. Une observation de P. E. Weil et Coste a montré un exemple de leucémie lymphoïde commençant par des phénomènes fébriles et hémorragiques et se terminant sous forme de leucémie myéloïde chronique.

Une infection surajoutée avec fièvre élevée, état général très atteint, ganglions et rate hypertrophiée, mononucléose peut faire penser à une leucémie aiguë. L'examen des lames montrera des mononucléaires du type lymphoïde adulte ; les tumeurs ganglionnaires plus volumineuses diminuent dans la période fébrile alors qu'elles augmentent d'un jour à l'autre dans la leucémie aiguë.

On a décrit une *leucémie aiguë à forme lymphoïde* qui serait caractérisée par l'hypertrophie considérable de la rate et des ganglions, l'évolution moins rapide, une proportion plus grande des lymphocytes vrais par rapport aux cellules indifférenciées. Boudet, Broussole et Lavedan y voient une mauvaise interprétation des éléments cellulaires.

Lymphadénie aleucémique. — Dans cette affection il y a splénomégalie, adénopathie, mononucléose mais un nombre normal de leucocytes. Il peut

y avoir des épisodes fébriles et aigus simulant la forme leucopénique de la leucémie aiguë.

Leucémie myéloïde. — Cette affection est d'une extrême rareté chez l'enfant. Elle est essentiellement chronique, l'adénopathie manque, la splénomégalie est considérable. On a pu observer la *transformation* d'une leucémie myéloïde en leucémie aiguë avec fièvre, vomissements stomatorragie, changement de la formule sanguine. On pourrait croire; dans l'ignorance de l'état clinique ou hématologique antérieur à une leucémie aiguë à prédominance splénique mais l'examen du sang montre une proportion élevée de myélocytes neutrophiles et de myéloblastes azurophiles; proportion rare dans la leucémie aiguë.

TRAITEMENT

Jusqu'ici on n'a pu rapporter un seul cas de guérison de leucémie aiguë et si dans les leucémies chroniques les agents physiques et chimiques ont pu donner des résultats (rémissions) il n'y a rien de semblable pour la leucémie aiguë.

Le benzol est formellement contre-indiqué quand il y a une grande diminution des globules rouges.

Le Salvarsan (606) aurait donné une amélioration passagère à Inaba (obs. XV) mais chaque injection était suivie d'une hématurie et l'issue à été fatale Aubertin, Chiray, Benda, Mauriac Obertin (de Bordeaux), Galiacy ont préconisé l'injection de Thorium X. Ils auraient obtenu la diminution de la rate et des ganglions mais souvent aussi des hématies.

La radiothérapie par irradiations successives et répétées courtes et vives détruit d'une manière intense les myélocytes mais sans succès.

On peut pour l'acquis de sa conscience faire le traitement symptomatique : injection d'hémostyl et de spécialités similaires, donner des sels de fer, des arsénicaux.

Il n'y a donc pas actuellement de traitement de la leucémie aiguë.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Inédite).

Communiquée par MM. les Drs Jules Sébilleau et Luneau.

Le jeune Robert X..., est né en mai 1920. L'accouchement s'est fait à terme mais a été très lent. L'enfant cependant avait une bonne apparence. Il a eu ses premières dents à 5 mois, a marché à 12 mois, a été élevé au sein jusqu'à l'allaitement mixte. Le sevrage s'est passé normalement.

Le père actuellement bien portant a eu une pleurésie en 1914 ; la mère est bien portante.

Jusqu'en avril 1922 l'enfant n'a jamais été malade. A cette époque sa mère remarque sur les jambes des placards violacés. Elle n'y fait pas attention et les attribue à des chutes de l'enfant. A la fin d'octobre 1922, l'enfant perd son appétit. Vers le milieu de novembre la mère consulte le Dr Luneau parce que l'enfant présentait du côté gauche deux petits ganglions, l'un à l'aisselle, l'autre au coude. A partir de ce moment outre « les bleus » qu'il présentait sur les deux jambes il apparut sur les cuisses un léger piqueté hémorragique qui ne tarda pas à envahir le ventre et le tronc.

Les petites taches purpuriques de la dimension d'une demi-tête d'épingle n'était ni nombreuses ni confluentes.

A partir du 13 décembre 1922 le Dr Luneau nota de la

température 39°5 au maximum le plus souvent 38 degrés ou 38°5.

A mesure qu'apparurent ces symptômes le petit malade devint très pâle et ses muqueuses se décolorèrent rapidement; l'appétit était nul, l'amaigrissement considérable. Pas de trace d'hémorragie, des gencives du nez, pas de sang dans les selles.

L'état de l'enfant devenant de plus en plus inquiétant le Dr Luneau appella en consultation le Dr Sébilleau.

Le Dr Sébilleau fut frappé au premier abord de la pâleur extrême du malade. Les téguments étaient complètement décolorés, les lèvres, les gencives, la muqueuse buccale, les conjonctives étaient presque blanches. L'enfant présentait au niveau des jambes quelques placards bleu violacé et sur le reste du corps de petites tâches purpuriques peu nombreuses qui tranchaient sur la pâleur de la peau.

L'examen du poumon ne décela rien d'anormal. Les bruits du cœur très fréquents étaient assez bien frappés. Il n'y avait pas de souffle le pouls était petit très fréquent mais bien frappé et régulier. L'examen du pharynx et des amygdales ne montre RIEN D'ANORMAL qu'une muqueuse pâle et décolorée. Pas de stomatite, ni de gingivite.

L'abdomen était souple mais mou ; on pouvait le palper sans éveiller de douleurs. Le foie ne parut pas hypertrophié ; par contre la rate était nettement percutable mais ne débordait pas les fausses côtes et ne s'étendait pas dans l'abdomen. Les selles étaient un peu fétides.

L'examen du système osseux ne montre rien d'anormal. L'enfant n'était pas rachitique, ses os, n'étaient pas doulou-

reux à la palpation tous les mouvements s'accomplissaient sans éveiller de douleurs.

Le Dr Sébilleau fut frappé par la constatation de deux petits ganglions, l'un siègeant au coude gauche, l'autre à l'aisselle gauche. Le petit malade avait une fièvre légère et l'état général paraissait sérieusement touché,

En présence de ces signes un examen hématologique s'imposait en voici les résultats :

Globules rouges	2.110.000
Globules blancs	30.000

Anisocytose marquée présence de normoblostes (600 par millimètre cube).

Hémoglobine au Talqvist 20 % du taux normal.

Formule leucocytaire :

Cellules indifférenciées	90 %
Eléments de transition	2 %
Polynucléaires neutrophiles	2 %
Lymphocytes	3 %
Myélocytes neutrophiles	2 %
— eosinophiles	1 %

La présence dans le sang d'une quantité considérable de cellules présentant un noyeau dense, arrondi, d'une taille de 10 à 15 μ en moyenne, au protoplasma non granuleux et très fortement basophile fixait nettement le diagnostic de leucémie aiguë et fit porter un pronostic fatal à brève échéance. De fait le 22 janvier 1923 c'est-à-dire douze jours après l'examen du Dr Sébilleau le petit malade commença à vomir et cessa de s'alimenter. Il devint de plus en plus faible et mourut le 29 janvier.

OBSERVATION II (résumée)

Lawrence, *Weld. Smith Amer. Journ. of des of Child.*, février 1921.

Garçon de six semaines, parents sains, 3 autres enfants, pas d'antécédents familiaux.

Enfant né à terme, accouchement normal poids initial supérieur à 4 kilos aucune infection.

A trois semaines vomissements, selles vertes, perte de poids. Aucune amélioration aux essais de traitement des troubles digestifs.

Enfant gris jaunâtre, geignant, taches purpuriques, souffle à la base du cœur, rate dure et arrondie emplissant les deux tiers de l'abdomen, foie peu augmenté engorgement de tous les ganglions perceptibles, ganglions axillaires du volume d'une noix.

L'état empire pendant deux semaines, la rate emplit l'abdomen, le ganglion axillaire atteint le volume d'un œuf de poule, fièvre élevée mort subite à deux mois par pneumonie terminale.

L'auteur considère le cas comme congénital.

	Hématies	Leucocytes
	—	—
6 semaines.....	2.624.000	189.000
7 semaines.....	144.000	201.000
8 semaines.....	90.000	20.000

Formule leucocytaire :

Grands lymphocytes : 22 %

Petits lymphocytes : 69 %

OBSERVATION III (résumée)

Pehu et Chalier, *Archives des maladies des enfants*, 1914, page 254.

T... Yvonne, 2 ans.

Mère bien portante premier mari mort d'accident laissant 3 enfants morts en bas âge de convulsions.

L'enfant est née à terme, accouchement normal, élevée au biberon, premières dents à 4 mois 1/2 premiers pas à 17 mois, strabisme du quinzième jour au quatrième mois. Convulsions quatre mois avant l'entrée à l'hôpital.

Quinze jours avant l'entrée augmentation du volume de l'abdomen, constipation aucune hémorragie.

Enfant pâle, abattue, somnolente, abdomen élargi et saillant, rate emplissant la moitié gauche de l'abdomen foie et amygdales normaux, pas de ganglions température oscillant de 37°5 à 38°2 diminution de poids de 100 grammes en trois jours, urines de 100 à 300 grammes.

Sortie après neuf jours d'hôpital l'enfant continue à se cachectiser, la rate et le foie augmentent, ascite, œdème des membres inférieurs ulcérations amygdaliennes jamais d'hémorragie ni d'adénopathie.

Sang :

	1er août	6 août
	—	—
Hématies.....	4.217.000	3.472.000
Globules blancs.....	26.000	15.000
Hémoglobine.....	60 %	60 %
Valeur globulaire.....	0,71	0,86

Formule leucocytaires pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles	79,5
— éosinophiles	1,5
— basophiles	0
Lymphocytes	6
Moyens mononucléaires	4
Formes de transition	2,50
Hématies nuclées	1,5

Léger degré d'anisocytose et de poïkilocytose.

OBSERVATION IV (résumée)

(*Idem, ibidem*).

Enfant de 5 ans présentant depuis quelques semaines ganglions cervicaux, pâleur, inappétence. Teint pâle, face bouffie état général médiocre adénopathies généralisées peu douloureuses du volume d'une noisette, rate présentant des nodosités descendant jusqu'à l'ombilic, gros foie, pas d'albuminurie, quelques jours plus tard œdème des membres inférieurs, du bras gauche et de la face pupille droite en myosio, pupille gauche en mydriase, hypertrophie et ulcérations des amygdales, fausse membrane sur l'amygdale gauche, fétidité de l'haleine.

Un mois plus tard vomissements irréguliers sans efforts, diminution du foie et de la rate, oscite, œdèmes hypogastrique et dorso-lombaire, adénopathies généralisées atteignant à gauche le volume d'une mandarine, diarrhée. Mort en trois heures ; vertiges vomissements, cyanose, dyspnée :

Sang :

Hématies.....	3.200.000	3.968.000	3.906.000	2.594.470
Hémoglobine..	53 %	65 %	67 %	40 %
Valeur globulaire.....	0,81	0,82	0,85	0,77

Formule leucocytaire pour 100 leucocytes :

Polynucléaires neutrophiles.....	32	50	46	14
— éosinophiles.....	25,5	20	30	3
— basophiles.....	1	1	0	0
Formes de transition.....	8,5	4	2	1
Grands mononucléaires.....	4	2	2	1
Moyens —	6,5	7	8	10
Lymphocytes.....	6	7	10	70
Myélocytes éosinophiles.....	1	1	2	0
— basophiles.....	0	0	0	0
— neutrophiles.....	13,5	8	4	1
Normoblastes.....	1	1	0,2	1

OBSERVATION V (résumée)

Bezy (de Toulouse) *Archives des maladies des enfants*, 1915.

Fillette de 7 ans évolution deux mois.

Depuis un mois et demi grande anémie, abdomen météorisé, foie normal, rate modérément grosse, pouls rapide et bien frappé, grosses amygdales, petites adénopathies axillaires et angulo-maxillaires, tuméfaction douloureuse du tibia droit.

Dans les jours suivants déclin de l'état général, diarrhée, épistaxis, gingivorragies, purpura généralisé, hypertrophie

du foie et de la rate, mort par rectorragies durant depuis cinq jours.

Sang :

Hématies.....	3.000.000	2.900.000
Leucocytes.....	20.000	20.000

Formule leucocytaire :

Grands lymphocytes.....	77 %
Petits lymphocytes.....	11 %
Grands mononucléaires.....	1 %
Moyens mononucléaires.....	7 %
Polynucléaires neutrophiles.....	1 %
Cellules de Türk.....	1 %

OBSERVATION VI (résumée)

J. Mason Knox, *Amer. Journ. of dis. of Child.*, juin 1916.

Fillette, 9 mois.

Evolution dix-sept jours.

Père et mère bien portants ayant perdu quatre enfants de maladies estivales, pas de maladies antérieures, nourrie au sein.

Vomissements, diarrhées, pâleur, fièvre, toux persistante (cutiréaction négative) jamais d'hémorragie ni d'adénopathie aggravation progressive.

Sang : 200.000 leucocytes dont grand nombre de myélocytes, hématies en nombre normal, pas d'hématies nuclées.

Mort subite par convulsions.

OBSERVATION VII (résumée)

Mlle Condat, *Archives des maladies des enfants*, 1923.

Fille, 14 ans.

Deux mois avant l'apparition des premières règles, anémie grave, état général très atteint, adynamie profonde, pâleur, température (38°) épistaxis, moelena, souffle extra-cardiaque, ni splénomégalie, ni adénopathie.

Sang :

Hématies	540.000
Leucocytes	180.000
Hémoglobine	0,20 %

Cellules indifférenciées, quelques lymphocytes vrais, très rares polynucléaires.

OBSERVATION VIII (résumée)

(*Idem, ibidem*).

Garçon 6 ans.

Evolution vingt et un jours.

Gonflement parotidien disparu au bout de quelques jours, traces d'éruptions rappelant la varicelle, fièvre (37° et 39°) abdomen ballonné, gros foie, grosse rate, pas de ganglions, œdème des bourses. Les antécédents de coqueluche et de contact avec un phtisique firent diagnostiquer une granulie. L'autopsie montre une rate de 700 grammes, un foie blanchâtre, des reins à corticale pâle truffés d'infarctus et l'examen histologique une leucémie.

OBSERVATION IX (résumée)

(*Idem, ibidem*).

Fille 4 ans.

Evolution deux mois.

Aucun antécédent.

Début par constipation opiniâtre puis anémie progressive, pâleur, œdème des membres inférieurs et de la face, épistaxis, stomatite, gingivorragies, ecchymoses et purpura généralisés, hypertrophie hépatique et splénique, pas d'adénopathie température 37 degrés.

Sang :

Hématies	660.000
Globules blancs	148.000
Hémoglobine	0,20
Valeur globulaire	1,05

Formule leucocytaire :

Cellules indifférenciées	91 %
Lymphocytes	2 à 4 %
Polynucléaires neutrophiles	8 %
Myélocytes	1 %
Hématies nuclées	4 %

Anisocytose polychromotophilie.

OBSERVATION X (résumée)

(*Idem, ibidem*).

Enfant de 14 ans.

Evolution deux mois.

Un père et un frère morts tuberculeux, déjà fatigué depuis deux mois auparavant.

Fièvre (40°) énorme hypertrophie des ganglions cervicaux, stomatite, ecchymoses, gingivales et palatines, grosses amygdales avec purpura, rate normale, phosphaturie, deux jours après l'entrée hémorragies buccales abondantes, mort le lendemain d'une hémorragie extrêmement abondante semblant venir de la gorge.

Sang avant les hémorragies externes :

Hématies	1.600.000
Leucocytes	47.680
Hémoglobine	0,38 %
Valeur globulaire	1,18

Formule leucocytaire :

Cellules indifférenciées	83,6 %
Lymphocytes vrais	15,5 %
Polynucléaires	0,9 %

Ni hématites nuclées, ni myélocytes.

OBSERVATION XI (résumée)

Rivallier et E. Hartmann,

Société médicale des hôpitaux de Paris, 22 avril 1923, p. 570.

Enfant 11 ans.

Evolution quatre semaines.

Début par douleur intense des régions splénique et inguinale gauche huit jours après, épistaxis suivies à huit jours d'intervalle de deux autres épistaxis puis angine ulcéro-membraneuse de l'amygdale gauche. Teint cireux, muqueuses décolorées, pouls rapide et affaibli, adénopathie généralisée, rate énorme irrégulière et douloureuse, gros foie douloureux, douleurs osseuses, tibiales et fémorales, souffles anorganiques multiples, dyspnée sans lésions pulmonaires, purpura généralisé. Dans les jours qui précèdent la mort, vomissements bilieux, diarrhée sanglante, céphalée, dyspnée, somnolence, douleurs, épanchement séro-fibrineux gauche.

Sang :

Hématies	1.060.000
Leucocytes	74.000
Hémoglobine	10 %

Formule leucocytaire :

Cellules souches à granuleuses	30 %
— à grains d'azur	7 %
Myélocytes ortho-basophiles de Dominici	1 %
Lymphocytes normaux	18 %
Moyens mononucléaires	12 %
Grands —	12 %

Métamyélocytes neutrophiles..... 1 %
Polynucléaire..... 17 %
Myélocytes éosinophiles..... 2 %
Cellules à grains basophiles..... 0 %

Pour 100 leucocytes il y a 49 noyaux libres semblant provenir d'hématies et 172 hématies nuclées dont :

Mégaloblastes embryonnaires..... 45
Mégaloblastes embryonnaires à noyau pycnotique..... 39
Normoblastes embryonnaires..... 26
Normoblastes à noyau pycnotique..... 62

Anisocytose et polichromatophilie des hématies sans noyau.

OBSERVATION XII (résumée)

Jean Broussole, *Société médicale des hôpitaux*, 18 février 1921, page 205.

Fille 15 ans ayant eu scarlatine, rougeole et angine phlegmoneuse ? avant la maladie actuelle.

Début par lassitude, œdème des jambes, albuminurie, dyspnée d'effort allant en progressant, troubles de la vue.

Pâleur, céphalée, grosses amygdales pâles, molles, sans exsudats, foie normal, rate palpable, pas d'adénopathie. L'état empire pendant vingt-sept jours sans autre nouveau symptôme que des douleurs spléniques, des adénopathies généralisées, un peu de délire et des hémorragies rétiniennes (examen ophtalmoscopique).

Sang :

	1er examen	2e examen
Hématies	1.400.000	1.050.000
Globules blancs	580.000	412.000
Hémoglobine	0,25 %	
Valeur globulaire	1,07	

Formule leucocytaire :

Grands lymphocytes	1,2 %
Petits lymphocytes	0,5 %
Grands mononucléaires	9,1 %
Moyens —	0,1 %
Polynucléaires neutrophiles	0,1 %
Cellules de Turk	0,1 %

OBSERVATION XIII (résumée)

Gordon Ward, *The clinical Journal*, août 1919, page 93.

Garçon, 18 ans.

Trois semaines avant le premier examen diarrhée, grande anémie, douleurs des jambes, purpura, splénomégalie, épistaxis abondantes, température très élevée dans les huit jours qui précèdent la mort.

Sang :

	1er examen	2e examen
Hématies	4.130.000	1.410.000
Globules blancs	4.700	1.400
Hémoglobines	50 %	18 %

Formule leucocytaire par millimètre cube :

	1er examen	2e examen
Polynucléaires	10	38
Lymphocytes	80	45
Mononucléaires	10	15
Hématies nuclées	28	98

OBSERVATION XIV (résumée)

Gordon Ward, *British Journ. of Child. dis.*, août 1912.

Fille, 2 ans.

Six semaines avant l'examen coqueluche, pâleur, signes de rachitisme, puis engorgement ganglionnaire du cou, exophtalmie, anémie, épistaxis grave et purpura. A l'entrée abattement, gonflement des épiphyses radiales et cubitales, chapelet costal, muqueuses décolorées, gingivorragies, écoulement sanguinolent du nez, gingivorragie, gros foie, grosse rate.

Sang :

	1er examen	2e examen
Hématies	1.950.000	628.000
Normoblastes	255	
Leucocytes	10.000	32.530

Formule leucocytaire :

Polynucléaire	42 %
Eosinophiles	1,3 %
Mononucléaires	56 %

A l'autopsie, œdème et foyers de bronchopneumonie, ganglions souvent hémorragiques des poumons ou du médias-

tin, hypertrophie du cœur gauche, gros foie pâle et graisseux avec de nombreuses surfaces claires, rate énorme, reins volumineux avec infarctus. Petites tumeurs souvent hémorragiques sous-périostées des tables internes et externes des frontaux et des temporaux ressemblant cliniquement moins la couleur à des chloromes, augmentation du liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION XV

Inaba et Ohashi, *Amer. Journ. of dis. of child.*, 1918.

Garçon de 5 ans.

Deux ans auparavant l'enfant eut une néphrite aiguë et six mois avant coqueluche, diphtérie, rougeole.

Dix jours avant l'entrée, fièvre, mal de gorge, gonflement du cou. A l'hôpital de Moukden haleine fétide, grosses amygdales rouges. Quatre jours après hématurie, urines albumineuses, adénopathies généralisées. D'autres hématuries coïncident avec des injections de 606, douleur osseuse de la jambe droite qui disparut avec l'apparition d'une tumeur orbitaire de consistance cartilagineuse, distendant la paupière sans connexion avec le globe oculaire.

Un mois plus tard, augmentation de la tumeur orbitaire et deuxième tumeur temporale gauche, mort cinq mois après.

Les auteurs auraient obtenu une amélioration passagère par le salvarsan. Dans le sang ils auraient trouvé des corpuscules à 2 noyaux, non flagellés, siégeant dans le plasma. Malgré la culture et l'inoculation négative ils les considèrent comme des organes parasitaires.

OBSERVATION XVI (résumée)

Lereboullet, 1922. Cours de Nobécourt, *Progrès médical*, 27 septembre 1924.

Fille, 11 ans.

Evolution trois mois.

Aucun antécédent, ni héréditaire, ni personnel.

Au début fatigue, grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires et carotidiennes, ganglions axillaires et inguinaux. Un mois après métrorragie, épistaxis répétées, douleur des jambes (fièvre 38°, 39°, 39°5), et l'entrée à l'hôpital maigreur, teint jaune cireux, yeux excavés, gros ventre, rate envahissant la fosse illiaque gauche et une partie de la droite, gros foie, grosses amygdales, langue rouge et saburrale, toux sans bacilles de Koch, Bordet-Wassermann négatif, mort par hémorragie.

Sang :

Hématies	1.976.000
Leucocytes	59.000 et 14.000
Hémoglobine	75 %

Formule leucocytaire :

Cellules embryonnaires	75 % et 72 %
Lymphocytes et mononucléaires	15 %
Polynucléaires	6 %
Myélocytes neutrophiles	4 %

Temps de coagulation, soixante-quinze minutes.

Temps de saignement, douze minutes.

Le caillot se rétracte mal.

CONCLUSIONS

I. — La leucémie aiguë est une affection rare chez l'enfant : néanmoins elle est la plus fréquente des leucémies observées à cette époque de la vie.

II. — La leucémie aiguë de l'enfant présente les mêmes symptômes cliniques que celle de l'adulte. Cependant elle a ceci de particulier qu'à part l'anémie et la fièvre qu'on rencontre dans toutes les observations les symptômes ne se trouvent presque jamais au complet chez le même individu.

Aussi la présence d'un seul signe peut-elle causer des erreurs de diagnostic fréquentes.

III. — La présence dans le sang des cellules indifférenciées constitue le signe pathognomonique de la leucémie aiguë. A ce signe hématologique capital il faut ajouter la diminution du nombre des hématies et une hyperleucocytose de moyenne intensité.

IV. — Il est parfois difficile de faire le diagnostic entre la leucémie aiguë et les anémies infantiles, des transitions très subtiles et des associations pouvant exister entre ces différents états.

V. — L'étiologie de la leucémie aiguë bien qu'ayant fait l'objet de nombreux travaux est inconnue. Aussi aucun traitement n'a pu jusqu'à présent lutter efficacement contre cette maladie.

Vu : le Président de la thèse,
M. LABBÉ

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

7240 - Impr. de la Faculté de Médecine, Jouve & Cie, 15, rue Racine, Paris -9-26